Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die hormonale Ovulationshemmung mit einem niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Präparat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Johannes Wujukas

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg)

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HORMONALE OVULATIONSHEMMUNG MIT EINEM NIEDRIG DOSIERTEN ÖSTROGEN-GESTAGEN-PRÄPARAT.

D I S S E R T A T I O N S A R B E I T

zur Erlangung der Doktorwürde
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Johannes Wujukas

Referent: Prof. Dr. Heinen

Dekan: Prof. Dr. Dhom

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung:
9. 11. 1970

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	4
II. Eigene Untersuchungen	17
III. Ergebnisse	23
1. Blutungsverhalten	23
2. Wirkung auf die Basaltemperatur	29
3. Wirkung auf die Vaginalzytologie	29
4. Wirkung auf das Endometrium	31
5. Konzeptionsschutz	31
6. Nebenwirkungen	33
IV. Diskussion	36
V. Zusammenfassung	41
VI. Literaturverzeichnis	42

I. Einleitung

Eine der wichtigsten Aufgaben der medizinischen Forschung stellt die Entwicklung neuer Medikamente dar. In diesem Sinn ist die Synthese oral wirksamer empfängnisverhütender Substanzen aus der Stoffgruppe der Steroide als einer der wesentlichsten Fortschritte der letzten Jahre anzusehen, nachdem länger zurückliegende Versuche einer hormonalen Antikonzeption mit originären Steroiden auf Grund der schlechten Verträglichkeit fehlgeschlagen waren (1, 14).

Die Bedeutung derartiger Substanzen ist sicherlich nicht nur in der Tatsache zu sehen, daß Einzelpersonen im Rahmen der Familie - aber auch außerhalb dieser - eine praktikable Methode zur Fertilitätskontrolle in die Hände gegeben wird, sondern ist im weiteren Sinne auch im Zusammenhang mit dem Problem der sogenannten Bevölkerungsexplosion zu betrachten. Während dieses Problem in hochindustrialisierten Ländern mit einem relativen Gleichgewicht von Geburtenzahl und Sterblich-

keit von untergeordneter Aktualität ist, scheint der breit gestreute Einsatz derartiger Medikamente in Ländern minderer Industrialisierung mit überschiessender Geburtenzahl bedeutungsvoller, zumal Prognosen bestehen, die einen Bevölkerungszuwachs von 6 bis 7 Milliarden Menschen für das Jahr 2000 implizieren.

Selbst bei optimistischer Betrachtung ist mit einer gewissen Überbevölkerung sicherlich zu rechnen, so daß im Falle der letztgenannten Bevölkerungsgruppen der gezielte Einsatz erforderlich zu sein scheint. Einer derartig notwendig gewordenen Geburtenkontrolle mit Hilfe einer vorübergehenden Ovulationshemmung ist aus ethischen und praktischen Gründen ein gewisser Vorzug zu geben. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß eine Geburtenkontrolle durch Schwangerschaftsunterbrechung, wie sie in verschiedenen Ländern praktiziert wird, für unseren Lebensraum nicht diskutabel ist.

Als positiver Aspekt ist weiterhin die Möglichkeit anzusehen, daß durch den Einsatz hormonaler Kontra-

zeptiva das Abortgeschehen (kriminell), das mit einer hohen Dunkelziffer behaftet ist und nicht zu Unrecht als "Abortseuche" bezeichnet wird, eingedämmt werden kann.

Daß derartige Probleme einer Fertilitätskontrolle bereits in vergangenen Kulturepochen aktuell waren, mag aus einem kurzen geschichtlichen Rückblick hervorgehen. Die ältesten Angaben über kontrazeptive Maßnahmen sind in den ägyptischen Papyrie zu finden (8). Schon damals waren die Menschen um eine temporäre Unfruchtbarmachung der Frau bemüht. Es heißt hier wörtlich: ".... veranlassen, daß eine Frau aufhört schwanger zu werden in der Zeit von 1, 2 oder 3 Jahren" (3). Weiterhin weiß man, daß in der biblisch-talmudischen Medizin "der Becher der Unfruchtbarkeit" bekannt war (19). MÄUSER (10) berichtet über amerikanische Indianerstämme, die zur Schwangerschaftsverhütung den "Tea of Red Indians" aus den Blättern des Steinsamens (Lithosperma ruderale) bereiteten bzw. die Blätter selbst aßen.

In der neueren Zeit stehen eine Reihe mehr oder minder sicherer kontrazeptiver Methoden zur Auswahl.
Es sei vorausgeschickt, daß eine diesbezügliche Auswahl Einflüssen unterliegt, die moraltheologischer, sozialmedizinischer und anderer Art sind.
Prinzipiell kann mit 5 große Untergruppen aufzeigen:

1. Rhythmische Enthaltsamkeit.
2. Mechanische Mittel.
3. Coitus interruptus.
4. Lokal-chemische Mittel.
5. Hormonale Antikonzeption.

Zu 1)

Die von KNAUS und OGINO praktizierte Methode zur Bestimmung fruchtbarer und unfruchtbarer Tage im Verlauf des weiblichen Zyklus war eine der ersten wissenschaftlichen Maßnahmen, dem Problem der Fertilität näherzukommen. Obwohl heute eine Vielzahl anderer Methoden zur Verfügung steht, hat sie immer noch volle Gültigkeit für eine breite Anwendung.
Zu beachten ist hierbei, daß eine gewisse Regelmäßigkeit des Zyklusgeschehens erforderlich ist, was letzt-

lich darin Ausdruck findet, daß bei Anwendung dieser Methode das Zyklusgeschehen über mindestens 1 Jahr berücksichtigt werden muß.
Eine erweiterte Methode ergibt sich aus der Berücksichtigung des Basaltemperaturverlaufes, an Hand dessen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Ovulation festgestellt werden kann und damit ein darauffolgendes infertiles Intervall.

Zu 2)

Bei den mechanischen Methoden ist zu unterscheiden zwischen einer Verhinderung der Spermaaszension, wie dies durch Kondom und Scheidendiaphragma erfolgt, und einer mechanischen Behinderung der Nidation. Letztere wird durch Anwendung von Interuterinpessaren praktiziert, eine Methode, die streng genommen in den Bereich der Abtreibung fällt. Daneben zeichnet sich die Anwendung von Intrauterinpessaren durch eine relativ hohe Versagerquote und zusätzlich durch eine relativ hohe Quote an Nebenerscheinungen mit Blutungen und Entzündungen aus. Der Vollständigkeit halber sei hier auch noch die operative Sterilisation aufgeführt.

Zu 3)

Der Coitus interruptus, weit verbreitet, weist bei kurz aufeinanderfolgender Anwendung keine ausreichende Sicherheit mehr auf, da die in der männlichen Harnröhre verbleibenden Spermien bei erneutem Coitus in die Scheide gelangen können.

Zu 4)

An lokal wirksamen chemischen Präparaten finden Substanzen Anwendung, die eine mehr oder minder deutliche spermizide Wirkung aufweisen. Einen relativ hohen Konzeptionsschutz bieten sie allerdings nur in Kombination mit dem Scheidendiaphragma.

Zu 5)

Das Funktionsprinzip des normalen weiblichen Zyklus kann wie folgt skizziert werden:
Neuro-endokrine Substanzen aus dem Zwischenhirn, sog. "releasing-factors", bewirken eine Ausschüttung von Gonadotropinen aus der Hypophyse. In der ersten Phase des Zyklus wird vornehmlich FSH sezerniert, wel-

ches am Ovar die Reifung der Follikel einerseits bedingt, andererseits die Bildung von Östrogenen in den derart reifenden Follikel stimuliert. Gegen Ende der ersten Hälfte des Zyklus kommt es sodann zur Ausschüttung von LH, das im Verein mit FSH in einer ganz bestimmten relativen Konzentration die Ovulation auszulösen vermag. Weiterhin regt es nach erfolgtem Follikelsprung die Umwandlung der verbliebenden Follikelzellen zum Corpus luteum an. Zusammen mit LTH läßt es das Corpus luteum zu voller Reifung kommen und damit zur vermehrten Bildung von Progesteron.

Die Wirkungen der ovariellen Steroidhormone manifestieren sich vornehmlich an der Schleimhaut des Uterus. In der ersten Phase kommt es zu einer Proliferation des nach der Menstruation nur in Form der Basalis vorhandenen Endometriums. Weiterhin bewirkt das Progesteron eine Transformation des derart proliferierten Endometriums in ein funktionell-sekretorisches Drüsengewebe, das letztlich erst die Voraussetzung für die Nidation eines eventuell befruchteten Eies ermöglicht.

Auf Grund der Tatsache, daß die durch Gonadotropine stimulierte Sekretion ovarieller Steroidhormone rückwirkend die Inkretion dieser Gonadotropine wiederum zu hemmen vermag, kommt es über eine sekundär mangelnde Steroidproduktion zu einem relativen Abfall der Wirkkonzentration der Steroide am Endometrium, das letztlich dadurch abgestoßen werden muß, dies in Form der Regelblutung.

In diesem Funktionsschema können Ovulationshemmer der Definition nach in dem System Zwischenhirn-Hypophyse-Ovar angreifen, im erweiterten Sinne als Kontrazeptiva, jedoch auch in den funktionell untergeordneten Abschnitten wie Tube, Endometrium und Zervix.

Zusammenfassend lassen sich folgende Angriffspunkte im Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer aufführen:

1. Hypophyse
2. Ovar
3. Tube
4. Endometrium
5. Zervix

Zu 1)

Auf Grund des hormellen Charakters oraler Kontrazeptiva können die hypophysären Gonadotropine quantitativ und qualitativ derart gehemmt werden, daß eine Stimulation der Ovarien hinsichtlich der Follikelreifung, der Östrogenproduktion und letztlich des Follikelsprunges nicht mehr in ausreichender Weise stattfindet. Daß unter diesen Substanzen aber dennoch ein zyklisches Blutungsgeschehen aufrecht erhalten werden kann, liegt an der Tatsache, daß die angewandten Steroide in ausreichendem Maße dazu befähigt sind, Proliferation und Transformation des Endometriums, wenn auch in ungeordnetem Maße, derart hervorzurufen, daß es nach Absetzen der Medikation durch den Mangel des Stimulans zur Abstoßung des meist unregelmäßig und untypisch gestalteten Endometriums kommt. Bezüglich dieser Gonadotropin-hemmenden Potenz liegen folgende experimentelle Ergebnisse vor: Es kommt zu einer Hemmung der Gesamtgonadotropine einerseits, andererseits wird das für die Ovulation optimale Verhältnis von FSH und LH gestört (2, 4, 9, 15).

Zu 2)

Auf Grund der chemischen Konstitution der angewandten Substanzen muß ein möglicher Angriffspunkt direkt am Ovar in Betracht gezogen werden. Hierbei könnte es sich um einen kompetitiven Mechanismus im Verlauf der Biogenese ovarieller Steroide handeln, zum andern um Sekundärwirkungen am Stroma des Ovar, wie verschiedentlich mitgeteilte Befunde über ovarielle Gefäßveränderungen nahelegen (18).

Zu 3)

Die Funktion der Tube hinsichtlich Motilität und Sekretion wird in Abhängigkeit der zyklischen Ovarialfunktion durch Östrogene und Progesteron gesteuert. Während in der ersten Zyklushälfte unter dem Einfluß der Östrogene eine Sekretion im Bereich des isthmischen Anteiles der Tube stattfindet, und gleichzeitig die Zilientätigkeit des ampullären Teiles dem Sekretstrom aus dem in dieser Phase verengten isthmischen Teil in Richtung Ampulle entgegenwirkt, wird die Sekretion unter dem Einfluß des Progesterons gedrosselt, gleichzeitig aber der Sekret-

strom infolge Erweiterung des isthmischen Teiles und Zilientätigkeit in Richtung Cavum uteri umgeleitet. Ein derartig subtiler Mechanismus kann naheliegenderweise allein durch die verfrühte therapeutische Zufuhr gestagener Substanzen derart gestört werden, daß ein optimales Kopulationsmilieu nicht mehr gewährleistet ist.

Zu 4)

Wie bereits angedeutet, rufen die zugeführten Östrogene eine Proliferation des Endometriums hervor. Bei der gleichzeitigen Verabreichung hoch wirksamer gestagener Substanzen kann diese Proliferation nicht voll zur Geltung kommen, da bereits frühzeitig transformatorische Impulse vermittelt werden.
Ein derartig morphologisch-funktionell untergeordnetes Endometrium kann im Sinne einer mangelhaften Nidationsbereitschaft als zusätzlicher kontrazeptiver Faktor betrachtet werden (4, 11, 16, 17).

Zu 5)

Im Verlauf eines normal ovulatorischen Zyklus können charakteristische Veränderungen im Bereich der Zervix

beobachtet werden. Zur Zeit der Ovulation erscheint der Zervikalkanal erweitert, zum andern kommt es zu einer vermehrten Sekretion von Zervixschleim. Dieser Zervixschleim erscheint dünnflüssig, ein Umstand, der sich letztlich in einer vermehrten Spinnbarkeit und Kristallisationsbereitschaft in Form des Farnkrautphänomens äußert (13, 20).

Unter den Kriterien einer primären Ovulationshemmung und der damit entfallenden hormonellen Steuerung der Zervixfunktion werden diese Veränderungen im Verlauf der Behandlung mit Ovulationshemmern nicht in Erscheinung treten. Es sind jedoch, wie neuere Ergebnisse zeigten, primäre, mehr oder minder isolierte Angriffsmöglichkeiten derartiger Substanzen am Zervixdrüsenepithel möglich.

Grundsätzlich sind die hier aufgeführten möglichen Wirkungsmechanismen isoliert oder synergistisch in Betracht zu ziehen. Es scheint jedoch so zu sein, daß das primäre Wirkungsprinzip von Kombinationspräparaten (Einphasentherapie) hormoneller Ovulationshemmer in der Hemmung der hypophysären Gonadotropine zu sehen ist.

Bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva können jedoch mehr oder minder starke Nebenwirkungen auftreten. Blutungsunregelmäßigkeiten und allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen spielen hierbei eine Rolle. Es ist naheliegend, die Frequenz der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der jeweils verabreichten Dosis zu betrachten. Es schien daher interessant, ein niedrig dosiertes Einphasenpräparat einer klinischen Prüfung zu unterziehen.

II. Eigene Untersuchungen

Es handelt sich bei dem vorliegenden klinischen Erfahrungsbericht um ein Untersuchungsgut von 51 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren. Insgesamt 281 behandelte Zyklen kamen zur Auswertung. Im klinischen Versuch überblicken wir die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates CI-376-B, welches aus 0,5 mg Norethisteronacetat (Gestagen) und 0,05 mg Äthinylöstradiol (Östrogen) zusammengesetzt ist (Norlestrin, Parke & Davis). Die chemische Konstitution der genannten Steroide geht aus der Abb. 1 hervor.

Sämtliche Probandinnen rekrutieren sich aus dem Patientengut der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar. Die Indikation der Behandlung beschränkte sich auf die Antikonzeption.

Bei unseren klinischen Untersuchungen wurde der "21-7-21"-Tage-Einnahmerhythmus angewandt, wobei die Ta-

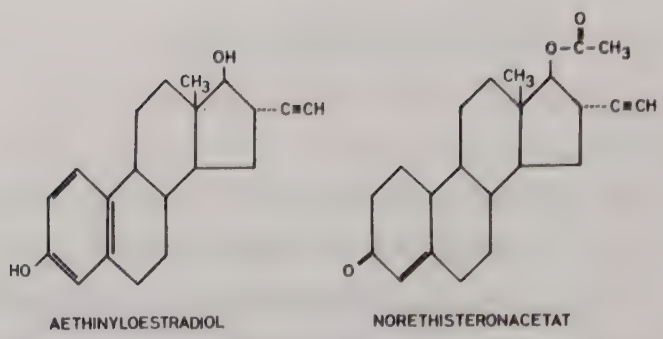

Abbildung 1: Chemische Konstitution von Äthinyl-östradiol und Norethisteronacetat.

bletteneinnahme am 5. Zyklustag begann und fortlaufend 21 Tage durchgeführt wurde. Die erneute Tabletteneinnahme erfolgte nach einem 7tägigen behandlungsfreien Intervall, unabhängig vom Eintritt der Abbruchblutung.

Die Patientinnen wurden angehalten, sich in regelmäßigen Zeitabständen zu Kontrolluntersuchungen vorzustellen.

Wir legten besonderen Wert darauf, daß alle Fälle von dem gleichen Untersucher betreut und ausgewertet wurden. Insbesondere wurde auf die exakte Führung eines

Menstruationskalenders und die genaue Aufzeichnung der Basaltemperatur geachtet. Die Frauen erhielten leicht verständliche und übersichtliche Vordrucke, auf die jede Blutung nach Dauer und Stärke sowie die Tabletteneinnahme einzutragen war. Auf gesonderten Formularen erfolgte eine umfassende Registrierung aller Nebenerscheinungen und des Zyklusgeschehens. Die Erfassung der Nebenerscheinungen erfolgte unter Vermeidung von Suggestivfragen.

Das Verhalten der Vaginalschleimhaut vor, während und nach der Therapie mit NORLESTRIN wurde durch fortlaufende Kontrollen erfaßt. Für die hormonale Zytodiagnostik wurde mit Wattestäbchen Scheidensekret aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen und auf zwei Objektträger ausgestrichen.
Die Färbung der sofort fixierten Vaginalabstriche erfolgte nach einer vereinfachten Färbung nach PAPANICOLAOU (12).

Vereinfachte Färbung nach PAPANICOLAOU:

Fixierung des frischen Präparates in Äther-96%igem Isopropyl-Alkohol (1:1) mindestens 2 Stunden lang; längeres Verbleiben darin schadet nicht.

Danach:

1. 5 min. in 80%igem Isopropyl-Alkohol
2. 2 min. in Harris'Haematoxylin-Lsg. Merck Nr. 9253
3. Abspülen unter fließendem Leitungswasser
4. 3 min. in Orange-G-Lsg. Merck Nr. 6887
5. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
6. 2 min. in Polychrom-Lsg. EA 50 Merck Nr. 9272
7. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
8. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
9. Abspülen in 96%igem Isopropyl-Alkohol
10. 3 min. in Alkohol-Xylol-Lsg. (80 ml Xylol + 60 ml 99,9% Isopropyl-Alkohol)
11. mindestens 5 min. in Xylol
12. mindestens 5 min. in Xylol (wobei das Präparat bis zu 48 Std. im Xylol verbleiben kann)
13. Eindecken mit Kanadabalsam, Caedax (Merck Nr. 1685) oder Diatex (Chemie-Technik, Frankfurt/Main)

Zur Auswertung kamen insgesamt 47 Vaginalsmears. Folgende Tab. I demonstriert, an welchen Zyklustagen die Vaginalsmears abgenommen wurden.

Tabelle I: Anzahl der abgenommenen Vaginalsmears an den aufgeführten Zyklustagen.

Zyklustag	Zytologie
1 - 4	19
5 - 9	7
10 - 14	1
15 - 19	8
20 - 24	7
über 25	5
insges.	47

Um ein Bild vom Ablauf der Veränderungen am Endometrium unter der Behandlung zu gewinnen, wurden Strichkürettagen durchgeführt.
Nach Anhaken der vorderen Muttermundslippe mit einer Kugelzange wird ohne Dilatation des Zervikalkanals

mit einer besonders geformten Strichkürette von der vorderen und hinteren Kavumwand ein Endometriumstreifen entnommen.

Das auf diese Weise gewonnene Material wurde in Alkohol fixiert, gefärbt und im Sinne der hormonellen Funktionsdiagnostik ausgewertet.

Zwischen dem 1. und 4. Zyklustag wurden 3 Biopsien durchgeführt. 7 Biopsien wurden zwischen dem 15. und 19. Zyklustag und 5 Biopsien zwischen dem 20. und 24. Zyklustag vorgenommen. Nachdem 24. Zyklustag wurden 4 Biopsien entnommen.

III. Ergebnisse

Die klinischen Erfahrungen, die wir durch die Verabreichung des niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates NORLESTRIN sammelten, sollen im folgenden dargelegt werden.

1. Blutungsverhalten

Der Zeitpunkt der Abbruchblutung variierte zwischen dem Tag der letzten Tabletteneinnahme und dem 60. Tag danach. In 2 Fällen trat eine Blutung erst 90 Tage nach Therapieende ein.
Das Optimum der Abbruchblutung lag am 3. Tag nach Therapieende (Abb. 2).

Die Abbruchblutung dauerte bei 29,8 % der Patientinnen 4 Tage lang, im übrigen variierte die Blutung zwischen 1 bis 9 Tagen (Abb. 3).

Es fanden sich, bezogen auf die Anzahl der behandelten Patientinnen, in 17,6 % und - bezogen auf die Anzahl der behandelten Zyklen - in 4,3 % Durchbruchsblutungen.

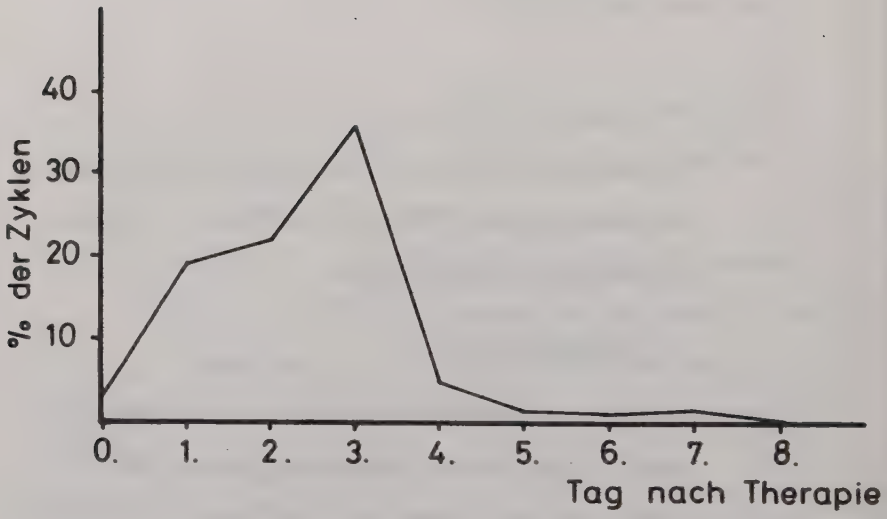

Abbildung 2: Eintritt der Abbruchblutung in Tagen nach Absetzen der Therapie.

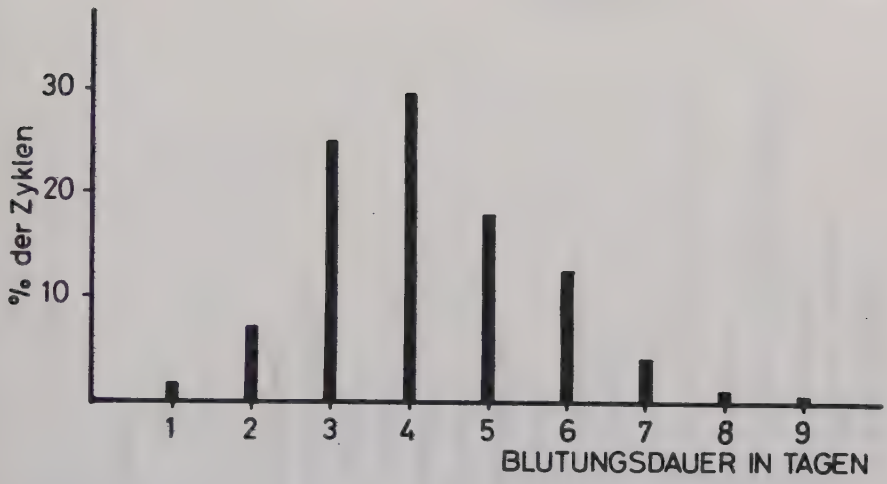

Abbildung 3: Dauer der Abbruchblutung.

Die Blutung trat zwischen dem 8. und 19. Behandlungstag auf (Abb. 4).

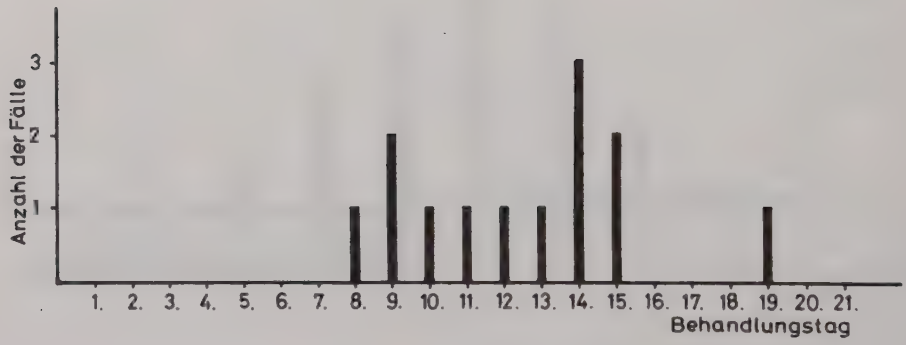

Abbildung 4: Auftreten von Durchbruchsblutungen.

Leichte Schmierblutungen, also Spottings, traten in 50,9 %, bezogen auf die Anzahl der Patientinnen, und in 20,3 %, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, auf. Der Zeitpunkt der Schmierblutungen lag zwischen dem 3. und 21. Behandlungstag (Abb. 5).

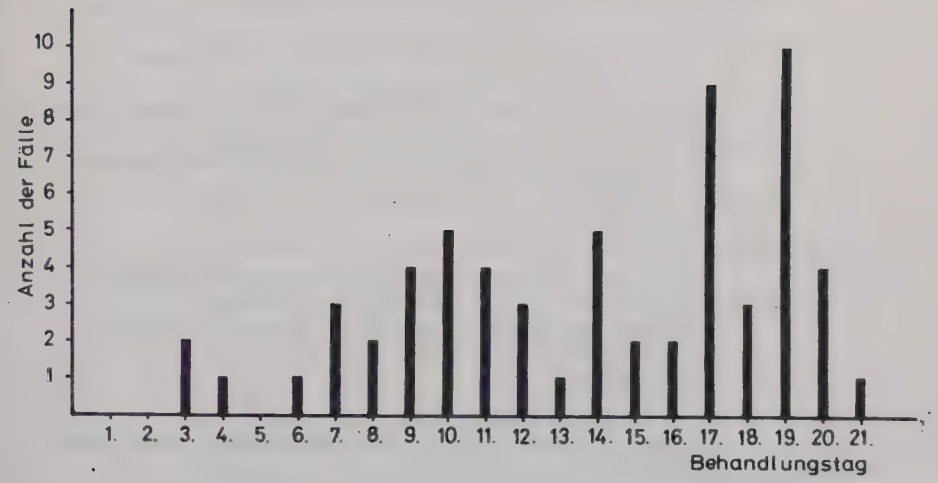

Abbildung 5: Auftreten von Spottingblutungen.

In 27,5 %, bezogen auf die Anzahl der behandelten Patientinnen, und in 5,7 %, bezogen auf die Anzahl der behandelten Zyklen, beobachteten wir eine "sekundäre Amenorrhoe". "Verspätete Blutungen" beobachteten wir in 5,9 %, bezogen auf die Anzahl der Patientinnen, und - bezogen auf die Anzahl der behandelten Zyklen -

in 1,1 %. Echte Amenorrhoen stellten sich nicht ein.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung interessant, daß die Frequenz von Durchbruchsblutungen und Spottings im ersten Behandlungszyklus am höchsten war. Sie nahm mit der Anzahl der fortlaufend weiterbehandelten Zyklen ab.

Die Tabelle II demonstriert die von uns beobachteten Störungen im Zyklusverlauf unter Verabreichung von NORLESTRIN.

Tabelle II: Veränderungen im Zyklusverlauf unter NORLESTRIN.

	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Zyklen
	n = 51	n = 281
Spottings	50,9 %	20,3 %
Durchbruchsblutungen	17,6 %	4,3 %
verspätete Blutungen	5,9 %	1,1 %
sekundäre Amenorrhoe	27,5 %	5,7 %

2. Wirkung auf die Basaltemperatur

In unserem Kollektiv betrug die Zahl der verwertbaren und exakt durchgemessenen Basaltemperaturkurven insgesamt 251 Zyklen.
Hierbei fanden sich in 53, 0 % der Zyklen kein Anstieg der Basaltemperatur, also ein monophasisch-hypothermer Verlauf; in 46,6 % ein monophasisch-hyperthermer Verlauf; eine allmähliche Hyperthermie wurde in 0,4 % der Zyklen beobachtet.

3. Wirkung auf die Vaginalzytologie

Im allgemeinen fand sich bereits zu Therapiebeginn ein der beginnenden Corpus luteum-Phase entsprechendes Bild bei gutem bis mäßigem Östrogeneffekt.
Bis zum Therapieende trat eine meist stärkere Progesteronwirkung bei bleibendem Östrogeneffekt auf. Zyklusgerechte Bilder traten jedoch nicht auf (Abb. 6 a und 6 b).
Eine Androgenwirkung ließ sich nicht erkennen. Atrophische Smearbilder wurden ebenfalls nicht beobachtet. Zweifelhafte, verdächtige oder sogar positiver Smearbilder konnten unter der Medikation nicht festgestellt werden.

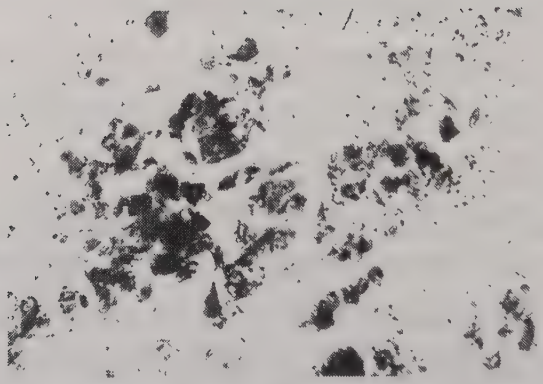

Abbildung 6a: Vaginalzytologisches Bild am 7. Behandlungstag.

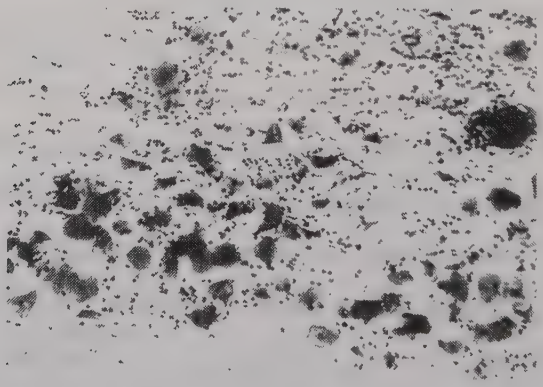

Abbildung 6 b: Vaginalzytologisches Bild am 16. Behandlungstag.

4. Wirkung auf das Endometrium

Die histologische Untersuchung der Endometriumbiopsien ergab gegen Ende der behandelten Zyklen eine unregelmäßige Proliferation mit teilweiser oder beginnender Umwandlung. Geringe sekretorische Zeichen fanden sich jedoch auch bereits zu Beginn der therapierten Zyklen.

Eine Endometriumatrophie konnten wir in keinem Fall feststellen. Auch eine deziduale Umwandlung wurde niemals beobachtet. Diese Veränderungen des Endometriums während einer intermittierenden Behandlung mit NORLESTRIN vom 5. bis 25. Zyklustag entsprechen also nicht einem zyklusgerechten nidationsbereiten Endometrium (Abb. 7a und 7b).

5. Konzeptionsschutz

Bei allen 51 Patientinnen unseres Untersuchungsgutes resultierte ein vollkommener Konzeptionsschutz. Versager wurden nicht beobachtet.

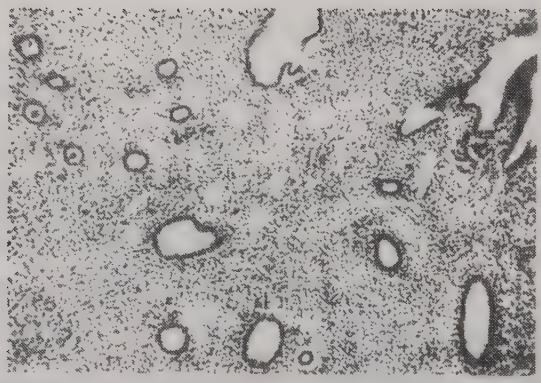

Abbildung 7 a: Endometrium am 16. Behandlungstag: Unregelmäßige Proliferation mit teilweiser beginnender Umwandlung.

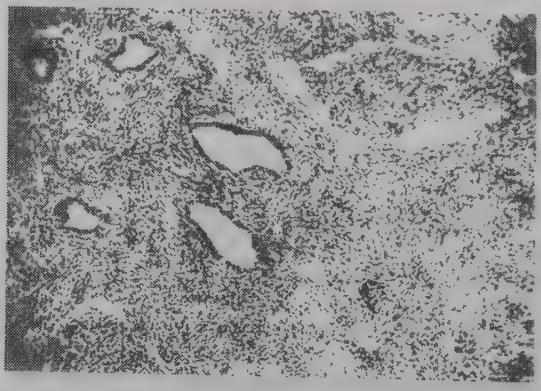

Abbildung 7 b: Endometrium am 4. Tag nach Absetzen der Therapie: Unvollkommene Umwandlung bei spärlicher Proliferation.

6. Nebenwirkungen

Neben den Varianten im Zyklusverlauf wurde auf die Erfassung der allgemeinen Nebenerscheinungen besonderer Wert gelegt.

Im Vordergrund stehen Magen-Darm-Beschwerden, die vor allem in Form von Übelkeit in Erscheinung traten. Bei dem vorliegenden Kollektiv trat das Magen-Darm-Syndrom bei 9,8 % der behandelten Patientinnen bzw. in 3,2 % der behandelten Zyklen auf.

Diese Erscheinungen gingen bei weiterer Anwendung des Präparates in den folgenden Zyklen zurück.

Beschwerden in Form unklarer Schmerzzustände in den Unterschenkeln wurden unter dem Begriff "Bein-Syndrom" erfaßt. Sie wurden bei 7,8 % der Patientinnen bzw. in 2,8 % der behandelten Zyklen beobachtet.

Kopfschmerz und Schwindelgefühl wurden bei 5,8 % der Patientinnen bzw. in 1,4 % der behandelten Zyklen beobachtet. Auch diese Beschwerden gingen bei fortdauernder Behandlung zurück.

Bezüglich der anderen Nebenerscheinungen ist die Frequenz auffallend gering.

Eine leichte Gewichtszunahme in einigen Fällen war unbedeutend, da bei weiterer Medikation eine Gewichtsabnahme erfolgte, so daß das alte Gewicht wieder erreicht wurde.

9,8 % der Patientinnen setzten die Therapie wegen starken Unverträglichkeitserscheinungen ab. Die Gründe waren, neben der relativ hohen Frequenz von rezidivierenden Spottings, gastrointestinale Beschwerden, Unterleibsbeschwerden und das Beinsyndrom.

Eine Zusammenstellung der Nebenwirkungen geht aus Tabelle III hervor.

Tabelle III: Allgemeine Nebenwirkungen.

	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Zyklen
	n = 51	n = 281
Magen-Darm-Syndrom	9,8 %	3,2 %
Mastodynie	3,9 %	0,7 %
Kopfschmerzen + Schwindelgefühl	5,8 %	1,4 %
Nervosität + Schlaflosigkeit	1,9 %	0,3 %
Beinsyndrom	7,8 %	2,8 %
Fluor	-	-
Allergie	3,9 %	2,4 %
Herzbeschwerden	1,9 %	0,4 %
Akne	-	-
Unterleibsbeschwerden	-	-
Chloasma uterinum	-	-
Gewicht Zunahme	-	-
Gewicht Abnahme	-	-
Libido Zunahme	-	-
Libido Abnahme	-	-
Absetzen wegen Unverträglichkeit	9,8 %	-

IV. Diskussion

Das vorliegende Präparat wurde lediglich unter der Medikation "Kontrazeption" eingesetzt. Es besteht daher von vornherein eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu ähnlichen Präparaten, die unter den gleichen Kriterien getestet wurden. Bei letzteren beläuft sich die Indikation der Kontrazeption meist zu 50 bis 60 %.

Hinsichtlich des Konzeptionsschutzes scheint eine ausreichende Sicherheit vorhanden zu sein, wobei allerdings die geringe Anzahl der Patientinnen (51) bzw. der Zyklen (281) eine endgültige Aussage sicherlich nicht zuläßt. Auf der anderen Seite wird die kontrazeptive Sicherheit durch das Verhalten der Basaltemperaturkurven unterstrichen, da im vorliegenden Material kein einziger Fall eines biphasischen Verlaufes nachgewiesen werden konnte. Auch hier ist wiederum einzuschränken, daß sich eine Ovulation theoretisch unter den Bildern einer allmählichen Hyperthermie bzw. anderer Formen von Hyperthermie verbergen kann.

Bei der Beurteilung der Wirkungsmechanismen hormonaler Kontrazeptiver müssen neben einer antigonadotropen Wirkung weitere Effekte in Betracht gezogen werden. So sind z.B. in letzter Zeit fibromatöse Veränderungen der Ovarialgefäße unter der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva beschrieben worden (18). Aussagen über diesen Aspekt können im vorliegenden Fall jedoch nicht gemacht werden.

Weiterhin müssen Einflüsse auf Tubenmotilität und -sekretion berücksichtigt werden (7), wobei im vorliegenden Fall ebenfalls keine Aussagen möglich sind. Das gleiche gilt für primäre Angriffspunkte im Bereich der Zervix.

Schließlich muß eine Wirkung auf das Endometrium diskutiert werden. Bei unserem Material standen uns 19 Endometriumsbiopsien zur Auswertung zur Verfügung, wobei am Ende eines jeweiligen Therapiezyklus lediglich eine unregelmäßige Proliferation mit nur teilweiser Transformation beobachtet werden konnte. Ein derartiges Endometrium stellt sicherlich keine optimalen Bedingungen für eine Nidation dar und kann als zusätzlicher kontrazeptiver Faktor betrachtet werden. Ähnliche Befunde

sind aus der Literatur bekannt (4, 5, 6, 16).
Die Veränderungen am Endometrium haben jedoch auf der anderen Seite Nebenwirkungen zur Folge, die einerseits in Form von Spottings und Durchbruchsblutungen, andererseits in Form von verspäteten Blutungen und sekundären Amenorrhoen in Erscheinung treten. Während der überwiegende Teil der Zyklen mit einer Abbruchblutung nach 1 bis 6 Tagen und einer Blutungsdauer von 1 bis 7 Tagen abgeschlossen wurde, traten in 5,9 % der Frauen und 1,1 % der Zyklen verspätete Blutungen und in 27,5 % der Frauen und 5,7 % der Zyklen sekundäre Amenorrhoen auf. ImVergleich zu anderen Präparaten muß letztere Zahl als sehr ungünstig angesehen werden. Weiterhin fanden sich unter der Therapie mit NORLESTRIN in 68,5 % der Frauen und 24,6 % der Zyklen Zwischenblutungen. Diese Häufung von Blutungsunregelmäßigkeiten steht in keinem Verhältnis zu entsprechenden Frequenzen bei klinisch eingeführten Präparaten. Weiterhin muß betont werden, daß derartige Nebenwirkungen von der Patientin als äußerst störend betrachtet werden.

Weiterhin ließ sich feststellen, daß sich bei der Untersuchung der Vaginalzytologie zwar keine normalen zyklusgerechten Bilder fanden, die Proliferation jedoch als ausreichend bezeichnet werden kann. Veränderungen im Hinblick auf Dysplasie und Karzinom wurden nicht festgestellt.

Bei der Beurteilung der allgemeinen Nebenwirkungen fällt auf, daß die Patientinnen relativ häufig über Beschwerden des Magen-Darm-Traktes und vor allen Dingen - trotz der relativ geringen Östrogendosis - über das sogenannte Beinsyndrom klagten. Die Frequenz der übrigen Nebenwirkungen liegt etwa in den Bereichen, die bei der klinischen Prüfung vergleichbarer Präparate gefunden werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Präparat offenbar einen guten kontrazeptiven Schutz gewährleistet, jedoch auf Grund der erheblichen Blutungsunregelmäßigkeiten für eine klinische Anwendung nicht

geeignet erscheint.

V. Zusammenfassung

Bei 51 Frauen wurde in 281 Zyklen NORLESTRIN (0,5 mg Norethisteronacetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol), ein Ovulationshemmer vom Typ der niedrig dosierten Einphasenpräparaten, klinisch geprüft. Bei gutem kontrazeptivem Schutz traten jedoch unter der Behandlung erhebliche Blutungsunregelmäßigkeiten bei mangelhaft differenziertem Endometrium auf. Die Frequenz allgemeiner Nebenwirkungen lag ebenfalls über der anderer Einphasenpräparate. Die klinische Anwendbarkeit dieses Präparates ist daher stark eingeschränkt.

VI. Literaturverzeichnis

1. BICKENBACH, W. und PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68: 153 (1944)

2. BUCHHOLZ, R.; NOCKE, L. und NOCKE, W.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation.
Geburtsh. Frauenheilk. 22: 923 (1962)

3. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. 2. Auflage.
Urban & Schwarzenberg, Berlin-München 1959.

4. HALLER, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene.
Geburtsh. Frauenheilk. 22: 211 (1962)

5. HEINEN, G.: Orale Kontrazeption.
Med. Welt 40: 2089 (1962)

6. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung.
Med. Welt 43: 419 (1965)

7. KOESTER, H.: Beeinflussung der Tubensekretion durch ovulationshemmende Substanzen.
2. Europ. Sterilitätskongreß, Dubrovnik (Jugoslawien), 8.-11.10.1969

8. LINKNER, J.: Die Empfängnisverhütung im Lichte der Geschichte.
Med. Welt 49: 2635 (1962)

9. LUNENFELD, B.; SULIMOVICIS, S. and RABAU, E.: Mechanism of action of anti-ovulatory compounds.
J. clin. Endocr. 23: 391 (1963)

10. MÄUSER, B.: Probleme bei der oralen Kontrazeption, besonders in überbevölkerten Gemeinschaften.
Der Internist 4: 181 (1963)

11. MAQUEO, M.; PEREZ-VEGA, E.; GOLDZIEHER, J.W.; MARTINEZ-MANAUTOU, J. and RUDEL, H.: Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control.
Amer. J. Obstet. Gynec. 85: 427 (1963)

12. PAPANICOLAOU, G.N.: A new procedure for staining vaginal smears.
Science 95: 438 (1942)

13. PERLOFF, W.H. and STEINBERGER, E.: In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88: 439 (1964)

14. PINCUS, G.: Some effect of progesterone and related compounds upen reproduktion and early development in mammels. Acta endocrin. Kbh. 23: 18 (1956)

15. PINCUS, G.: Fertility control by endocrine agents. Acta endocrin. 47: 135 (1960)

16. SIEGEL, P. und HEINEN, G.: Die Reaktionen des Endometriums auf die zyklische Behandlung mit Ovulationshemmern. Geburtsh. Frauenheilk. 25: 312 (1965)

17. STAEMMLER, H.J.: Über die Behandlung mit synthetischen Gestagenen. Dtsch. med. J. 13: 293 (1962)

18. TEN BERGE, B.S.: Vergleich von Gefäßveränderungen in Gestagen-Ovarien und normalen Ovarien. 2. Europ. Sterilitätskongreß, Dubrovnik (Jugoslawien), 8.-11.10.1969

19. VOKAER, R.: Stérilisation et contraception.
Presse méd. 70: 2143 (1962)

20. ZANARTU, J.: Effect of synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm penetration.
Int. J. Fertil. 9: 225 (1964)

Herrn Professor Dr. med. H. Limburg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. G. Heinen, Leitender Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik, für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. W. Rindt, Assistent der Universitätsfrauenklinik, für die hilfreiche Anleitung beim Abfassen der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1936 wurde ich als Sohn des Wassilios Wujukas und seiner Ehefrau Maria, geb. Lymperopulu, in Pidassos (Griechenland) geboren.

Von 1943 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Pidassos, anschließend das B´Gymnasium in Piräus bis zum Abitur im Jahre 1955.

Mein medizinisches Studium begann ich im Jahre 1957 an der Universität Graz. Das klinische Studium absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg-Saar, wo ich im Wintersemester 1963/64 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Bis zur Approbation mit Datum vom 14. Februar 1967 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit einschließlich der chirurgischen, gynäkologischen und internistischen Pflichtzeit im St. Josefs-Krankenhaus Neunkirchen ab. Diese Zeit wurde durch 2 Jahre Militärdienst in Griechenland unterbrochen.

Im Mai 1967 begann ich die Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Bürgerhospital Saarbrücken und wechselte im Januar 1968 in das Heilig-Geist-Krankenhaus Saarbrücken, um meine Facharztausbildung fortzuführen.